

A shift in glutamine nitrogen metabolism contributes to the malignant progression of cancer

小玉, 学

<https://hdl.handle.net/2324/4110450>

出版情報 : 九州大学, 2020, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : © The Author(s) 2020 This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License,

(別紙様式2)

| | |
|--------|---|
| 氏名 | 小玉 学 |
| 論文名 | A shift in glutamine nitrogen metabolism contributes to the malignant progression of cancer |
| 論文調査委員 | 主査 九州大学 教授 康 東天 副査 九州大学 教授 馬場 英司 副査 九州大学 教授 前田 高宏 |

論文審査の結果の要旨

がん細胞ではグルコース代謝の再構築が生じることが知られているが、がん特異的代謝変遷の網羅的パターンは明らかにされていない。本研究では大規模ターゲットプロテオミクスによる代謝酵素の包括的測定を用いて、がんの悪性進展過程で炭素と窒素代謝の両者が変化することを明らかにすることを目的としている。グルタミン窒素の運命はTCA回路への補充経路からヌクレオチド合成経路へとシフトし、このシフトはグルタミナーゼ (GLS1) とホスホリボシルピロリン酸アミドトランスフェラーゼ (PPAT) により制御されていた。PPAT/GLS1比を低下させる介入は、多くのがん種の腫瘍増殖を抑制した。メタアナリシスはPPATが全代謝酵素の中で、特に小細胞肺癌 (SCLC) を含む神経内分泌がんで悪性度と最も強い相関を示している。PPATの欠乏は小細胞肺癌株の増殖を抑制した。グルタミンの運命におけるこのシフトは、がんの悪性進展に必要であり、窒素代謝の調節はSCLCの治療に対する可能性のあるアプローチとなることが期待される。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的立場から種々の質問を行ったが、すべてに適切な回答を得た。また、本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって主査副査3人の調査委員の合議の結果、試験は合格とした。